

Внутрипузырное применение гемцитабина у больных поверхностным раком мочевого пузыря, резистентным к внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ

И.В. Серегин, В.М. Самойленко, К.М. Фигурин

ЦКВГ ФСБ России, Москва

Intravesical application of Gemcitabine for superficial bladder cancer resistant to intravesical immunotherapy with BCG vaccine

I.V. Seregin, V.M. Samoylenko, K.M. Figurin

Transurethral removal of tumor with following intravesical chemotherapy with Gemcitabine were performed to 14 patients with superficial bladder cancer relapses after TUR with adjuvant intravesical BCG — therapy. Adjuvant treatment was initiated 2 — 3 weeks after TUR: 1000 mg of gemcitabine was solved in 100 ml of physiologic solution and instilled into the bladder 2 times a week for 3 week. After 1 week break the second course of chemotherapy was carried out.

Treatment was well tolerated by all patients. The follow-up period ranged from 1,5 to 22 months (mean 10,6±7,0 months). After mean period of 11,3 months 10 patients were disease free. Recurrence developed in 4 patients with multifocal bladder relapses. No disease progression was registered. Adjuvant intravesical chemotherapy with Gemcitabine is effective in patients with recurrences of superficial bladder cancer and is well tolerated.

Основными задачами лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря (ПРМП) являются, помимо удаления опухоли, профилактика рецидивов и предотвращение прогрессирования заболевания. В настоящее время внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ — наиболее эффективное средство, применяемое с этой целью [1,2]. Ввиду высокой токсичности БЦЖ-терапии она рекомендуется главным образом при опухолях высокого риска: T₁, G₃, T_{is}, мультифокальном поражении. Назначаются 1—2 курса внутрипузырной иммунотерапии, которые оказываются эффективными и позволяют добиться безрецидивного течения приблизительно у 70% больных [1,3]. Единая точка зрения на выбор метода лечения у оставшихся 30% больных, у которых, несмотря на лечение, развился рецидив ПРМП, отсутствует — либо выполняется радикальная цистэктомия, либо продолжают попытки консервативной терапии [4].

В последнее время появились немногочисленные работы, указывающие на эффективность внутрипузырного применения **гемцитабина** (гемзар, «Eli Lilly») у больных ПРМП, резистентным к иммунотерапии [5—7]. В отечественной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению данного вопроса. Это послужило поводом для проведения исследования, целью которого стало изучение эффективности и токсичности гемцитабина у больных ПРМП, резистентным к внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ.

Материал и методы

Начиная с 2003 г. мы применили гемцитабин (гемзар) у 14 больных ПРМП (11 мужчин и 3 женщины). Средний возраст пациентов — 66,5 года (55—82 года). Ранее всем больным была произведена трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря по поводу первичной опухоли. Гистологическое строение опухоли соответствовало переходно-клеточному раку у всех пациентов. Каждый больной

с целью профилактики рецидива заболевания после ТУР получил два 6-недельных курса внутрипузырной БЦЖ-терапии с разовой дозой БЦЖ 100 мг.

Рецидивы заболевания в течение 1-го года от начала лечения выявлены у 8 больных, в течение 2-го года — у 6. Мультифокальное поражение отмечалось у 11 больных. Рецидивные новообразования были удалены (ТУР) у всех пациентов. Стадия и степень дифференцировки рецидивных опухолей были гT₁G₂ — у 10 больных, гT₁G₃ — у 4. Все пациенты дали согласие на проведение профилактической внутрипузырной химиотерапии гемцитабином.

Внутрипузырные инстилляциии гемцитабина начинали через 2—3 нед после удаления рецидивных опухолей. Методика химиотерапии заключалась в следующем: 1000 мг гемцитабина растворяли в 100 мл физиологического раствора и эластичным катетером вводили в полость мочевого пузыря; рекомендовали удерживать препарат в мочевом пузыре в течение 2 ч. Инстилляциии проводили 2 раза в неделю в течение 3 нед. После недельного перерыва начинали второй курс. Суммарная курсовая доза гемцитабина составляла 6 г, общая совокупная доза — 12 г.

Во время проведения внутрипузырной химиотерапии обращали внимание на общее состояние и жалобы больных, до и после каждого введения гемцитабина исследовали показатели крови: уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, уровень мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ.

Первое обследование больных проводили через 6 нед после завершения внутрипузырной химиотерапии, а затем — через каждые 3 мес. При каждом контрольном обследовании выполняли УЗИ мочевого пузыря и лимфатических узлов таза, цитологическое исследование мочи и цистоскопию.

Результаты

Сроки наблюдения составили от 1,5 до 22 мес (в среднем — 10,6±7,0 мес). Безрецидивное течение

заболевания отмечается у 10 (71,5%) пациентов. Продолжительность безрецидивного периода — в среднем 11,3 мес (от 1,5 до 22 мес). Повторные рецидивы ПРМП отмечены у 4 (28,5%) пациентов, все мужчины. Стадия и степень дифференцировки опухолей, при которых наблюдалось упорное рецидивирующее течение, соответствовали T₁G₂ у 2 больных и T₁G₃ также у 2, у всех пациентов ранее отмечалось мультифокальное поражение мочевого пузыря. Повторные рецидивы ПРМП зарегистрированы через 7; 8,7; 8,9 и 21,3 мес. Прогрессирования заболевания не отмечалось. Больные с повторным рецидивом заболевания подвергнуты следующему лечению: ТУР рецидивных опухолей, затем у 1 больного проведен повторный курс химиотерапии гемцитабином, остальным больным назначен тиофосфамид, доксорубин. Внутрипузырное применение гемцитабина переносилось удовлетворительно всеми больными. Не отмечено признаков системной токсичности: показатели гемоглобина, лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ находились в пределах нормы. Негематологическая токсичность не наблюдалась. Проявлениями местной токсичности являлись: дизурия у 1 пациента и гематурия также у 1.

Обсуждение

Задачами внутрипузырной иммунохимиотерапии являются: снижение частоты рецидивов и предотвращение прогрессирования заболевания. Мы изучили эффективность и токсичность профилактического применения гемцитабина у больных с рецидивными опухолями после проведенных 2 курсов неэффективной иммунопрофилактики вакциной БЦЖ. Гемцитабин вводили в разовой дозе 1000 мг 2 раза в неделю на 2 ч в течение 3 нед, после недельного перерыва проводили второй такой же курс. Схема лечения и разовая доза препарата выбраны в соответствии с данными литературы. В зарубежных исследованиях авторы использовали различные разовые дозы и схемы лечения. Так, Dalbagni G. и соавт. [5] применяли гемцитабин в разовой дозе от 500 до 2000 мг. Гемцитабин вводили 2 раза в неделю на 1 ч в течение 3 нед, после недельного перерыва проводили второй такой же курс. Schoenberg M. и соавт. [7] гемцитабин вводили профилактически внутрипузырно в разовых дозах от 500 до 2000 мг. Гемцитабин вводили на 2 ч 1 раз в неделю (каждые 7 дней) в течение 6 нед. Beradinis E. и соавт. [6] с лечебной целью использовали разовые дозы от 500 до 2000 мг. Гемцитабин вводили 1 раз в неделю на 2 ч в течение 6 нед.

В нашем исследовании рецидив заболевания диагностирован у 4 (28,5%) из 14 больных. При этом прогрессирования процесса (инвазивный рост опухоли в мышечный слой стенки) не отмечено. Безрецидивное течение наблюдалось у 10 (71,5%) больных. Наши данные согласуются с результатами, полученными Schoenberg M. и соавт. [7], которые применяли гемцитабин с целью профилактики рецидивов ПРМП и добились безрецидивного течения у 9 (60%) больных, у 8 из которых разовая доза была 1000 мг, у 4 (40%) больных выявлен рецидив.

Токсичность препарата также является важным вопросом. Beradinis E. и соавт. [6] показали, что во время внутрипузырного введения гемцитабина в любой разовой дозе не обнаруживалось признаков системной токсичности. Проявления местной токсичности были минимальны — дизурия (учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию) у 1 больного при введении разовой дозы 2000 мг. Schoenberg M. и соавт. [7] при использовании гемцитабина внутрипузырно отметили, что все пациенты перенесли введение препарата удовлетворительно, хотя в их исследовании местные реакции были более выраженными. Наиболее частыми побочными эффектами являлись: дизурия, гематурия, задержка мочи, гипергликемия, лейкопения, головная боль. У 1 больного (разовая доза — 1000 мг) отмечен эпидидимит, у 1 (разовая доза — 2000 мг) терапия отменена в связи с депрессией, у 1 (разовая доза — 2000 мг) в связи с возникшей задержкой мочи. В нашем исследовании внутрипузырное введение гемцитабина всеми пациентами переносилось удовлетворительно. Во время внутрипузырной терапии гемцитабином мы не наблюдали признаков системной токсичности. Негематологическая токсичность (тошнота, рвота, гипертермия) не отмечена. Проявлением местной токсичности являлись дизурия (у 1 больного) и гематурия (у 1).

Выводы

Таким образом, на основании данных литературы и собственного материала можно сделать вывод об эффективности и безопасности внутрипузырного применения гемцитабина у больных, резистентных к иммунопрофилактике вакциной БЦЖ. Однако небольшое количество исследований и время наблюдения диктуют необходимость дальнейшего изучения применения гемцитабина при ПРМП.

Литература

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М., 2001.
2. Solowey M.S., Sofer M., Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of bladder // J. Urol. — 2002; 167:1573—1583.
3. Baniel J., Graus D., Engelstein D. et al. Intravesical BCG treatment for primary T1G3 of the bladder // Europ. Urol. — 1998. — Vol.33. — Supp. 1.
4. Lebre T., Becette V., Barbagelata M. et al. Can immunomarking with Ki 67 predict BCG response for T1 G3 bladder tumors. // Europ. Urol. — 1998. — Vol. 33. — Suppl. 1.
5. Dalbagni G., Russo P., Sheinfeld J. et al. Phase 1 trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder // J.Clin.Oncol. — 2002; 20:3193—3198.
6. Beradinis E.D., Antonini G., Peters G.J.

et al. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation // Brit. J. Urol. — 2004. — Vol.

93. — P. 491—494.

7. Schoenberg M.P., Haisfield-Wolf M.E., Zuhowski E.G. et al. Intravesical Gemcitabine Therapy for Superficial

Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Phase I and Pharmacokinetic Study // Journal of Clinical Oncology. — 2003. — Vol. 21,4. — P. 697—703.

Внутрипузырный электрофорез доксорубина при поверхностном раке мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования

А.И. Ролевич, О.Г. Суконко, С.А. Красный, А.Г. Жуковец

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Intravesical electrophoresis of doxorubicin for superficial bladder cancer. Results of prospective randomized trial

A.I. Rolevich, O.G. Sukonko, S.A. Krasniy, A.G. Zhukovets

The data of prospective randomized trial including comparative analysis of two treatment arm results are reported. The patients of group A underwent TUR with following intravesical electrophoresis of 50 mg of chemotherapeutic drug Doxorubicin whereas patients of group B were treated with TUR which followed by intravesical instillation of Doxorubicin. Each group included 17 patients with superficial bladder cancer. In group A complete remission were registered in 11 (64,7%), partial regression in 3 (17,6%) and stabilization in 3 (17,6%) patients. In group B complete remission were found in 6 (35,3%), partial regression in 2 (11,8%) and stabilization in 9 (52,9%) patients. Intravesical electrochemotherapy with Doxorubicin is more effective in comparison to standard intravesical chemotherapy with the same drug, which was expressed by higher rate of positive responses to treatment. The positive response rate were 82,4% in group A versus 47,1% in group B, 2-year survival rate was also better in group A (75% versus 51,9%).

По данным канцеррегистра Республики Беларусь [1], заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря составила 8,2 на 100 тыс. жителей в 1993 г. и 10,5 в 2003 г. В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) занимает около 3%. До 80% впервые выявляемых опухолей мочевого пузыря относятся к поверхностным, т.е. находятся в стадии T_a, T₁ и T_{is}. Несмотря на высокие показатели выживаемости после трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря при таком распространении опухоли, до 80% поверхностных опухолей рецидивируют и от 2 до 50% прогрессируют в мышечно-инвазивную опухоль [2]. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим уменьшить число рецидивов и частоту прогрессирования поверхностного РМП, является адъювантное внутрипузырное введение вакцины БЦЖ [3]. Однако применение БЦЖ может сопровождаться значительным количеством побочных эффектов, в том числе — потенциально смертельных (БЦЖ-сепсис, инфекционные поражения легких, печени, почек, предстательной железы). Таких недостатков лишена внутрипузырная химиотерапия, однако эффективность ее недостаточна [4], поскольку уротелий представляет собой почти непроницаемый барьер для внутрипузырно введенных веществ [5, 6]. Увеличение транспорта лекарственного препарата в стенку мочевого пузыря теоретически может быть достигнуто при использовании электрофореза, что, вероятно, улучшит результаты внутрипузырной химиотерапии.

Целью данного исследования стала оценка эффективности и токсичности внутрипузырного электрофореза доксорубина по сравнению со стан-

дартной внутрипузырной химиотерапией доксорубином у больных поверхностным РМП в рамках проспективного рандомизированного исследования.

Материал и методы

С января 2002 г. по ноябрь 2004 г. в исследование было включено 34 больных поверхностным переходно-клеточным РМП T_a/T₁ G₁—G₂. Всего отобрано 28 мужчин и 6 женщин от 36 до 80 лет (средний возраст — 64,1 года).

Критериями отбора больных в исследование служили: наличие гистологически верифицированного первичного или рецидивного умеренно- либо высокодифференцированного (G₁/G₂) переходноклеточного РМП, папиллярный характер опухоли, отсутствие уретерогидронефроза, поражения мочеочника или уретры, отдаленных либо регионарных метастазов, внутрипузырного применения доксорубина в анамнезе, а также информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Перед включением в протокол пациенты проходили стандартное обследование, которое включало физикальное, лабораторные исследования, УЗИ почек и мочевого пузыря, экскреторную урографию, цистоскопию с биопсией.

Перед рандомизацией 18 больным выполнена ТУР мочевого пузыря, в ходе которой удалены все видимые опухоли, кроме маркерной (1-я категория пациентов). Маркерной опухолью служила папиллярная опухоль на ножке без признаков инфильтративного роста до 1 см в наибольшем измерении, расположенная в удобном для наблюдения месте (задняя стенка мочевого пузыря, треугольник Льюто). Вторую категорию пациентов составили 8 больных с рецидивными одиноч-